

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. November 2001 (08.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/82858 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K** (74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Postfach 10 22 41, 50462 Köln (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/05043
- (22) Internationales Anmeldedatum:
4. Mai 2001 (04.05.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
100 21 615.3 4. Mai 2000 (04.05.2000) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): IPF PHARMACEUTICALS GMBH [DE/DE]; Feodor-Lynen-Str. 31, 30625 Hannover (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FORSSMANN, Wolf-Georg [DE/DE]; Blücherstr. 5, 30175 Hannover (DE). DREXLER, Helmut [DE/DE]; Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover (DE). WALDEN, Michael [DE/DE]; Constantinstr. 23, 30177 Hannover (DE). SCHIEFFER, Bernhard [DE/DE]; Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover (DE). SCHMIDT, Boris [DE/DE]; Rebgasse 3b, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY AND CARDIOVASCULAR DISEASES

(54) Bezeichnung: NEUE VERBINDUNGEN ZUR BEHANDLUNG INFLAMMATORISCHER UND KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN

(57) Abstract: The invention concerns a compound having structural formula (I), wherein R¹ represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. butyl; X = halogen or OH; R² represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. butyl, halogen or OH; R³ represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. butyl, halogen or OH; R⁴ represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. butyl or is a metal radical, especially an alkali cation.

(57) Zusammenfassung: Verbindung mit der Strukturformel (I) wobei R¹ = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, X = Halogen oder -OH ist, R² = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist, R³ = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist, R⁴ = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt oder ein Metallrest, insbesondere Alkalikation ist.

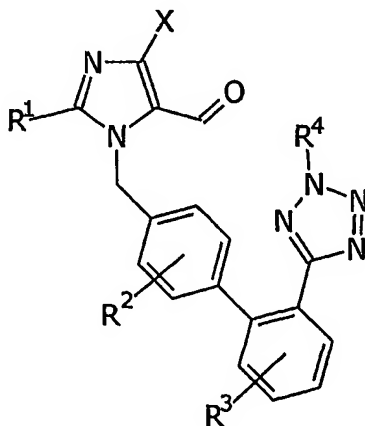
WO 01/82858 A2

Neue Verbindungen zur Behandlung inflammatorischer und kardiovaskulärer Erkrankungen

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung mit der in Anspruch 1 angegebenen Strukturformel, ein Arzneimittel enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder einen analogen Metaboliten von ACE-Hemmern, ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Therapeutika, die insbesondere bei rheumatischen Erkrankungen eingesetzt werden, weisen oft Nebenwirkungen auf, da sie unspezifisch die Synthese der Prostaglandine durch die unspezifische Blockierung der Cyclooxygenase (COX-1, COX-2) hemmen. Es ist mithin wünschenswert, Therapeutika bereitzustellen, die spezifischer antirheumatische und/oder entzündungshemmende Stoffwechselvorgänge beeinflussen. Ein der Erfindung zugrunde liegendes technisches Problem besteht in der Bereitstellung von chemischen Verbindungen, die spezifischer auf antirheumatische und/oder entzündungshemmende Stoffwechselvorgänge einwirken können.

Überraschenderweise wird dieses Problem gelöst durch eine Verbindung mit der Strukturformel



- 2 -

wobei

R^1 = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt,

X = Halogen oder -OH ist,

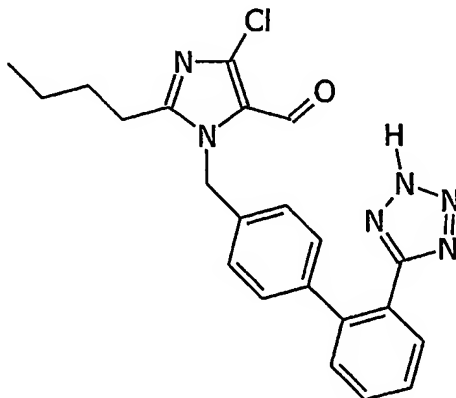
R^2 = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist,

R^3 = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist,

R^4 = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt oder ein Metallrest, insbesondere Alkalikation ist und

wobei die Aldehydgruppe vorzugsweise als geschützte Aldehydgruppe, insbesondere als Acetal oder Halbacetal, insbesondere cyclisches Acetal, das unter physiologischen Bedingungen die Aldehydgruppe freisetzt, vorliegt.

Vorzugsweise wird erfindungsgemäß eine Verbindung mit der Bezeichnung 2-Butyl-4-chlor-1-[(2'-tetrazol-5yl)biphenyl-4-yl]methyl-5-(oxomethylen)imidazol (BCT-Ox-Im) und der folgenden Strukturformel



eingesetzt.

Diese Verbindung ist zum Beispiel durch katalytische Oxidation von Losartan mit Ruthenium(III)chlorid erhältlich. Losartan ist Gegenstand der US-A-5 138 069 auf die hier ausdrücklich Bezug genommen wird. Losartan ist ein AT II-Rezeptorantagonist von welchem festgestellt wurde, dass die eigentliche Wirkung ausgeht von dem Metaboliten EXP 3174, welcher bei der ersten Leberpassage entsteht. Klinische Untersuchungen von Losartan haben ergeben, dass Losartan zusätzlich auch entzündungshemmend wirkt und aggregationshemmend auf Thrombozyten.

Eingehende Untersuchungen der Anmelderin haben ergeben, dass die entzündungshemmende und aggregationshemmende Wirkung von Losartan nicht auf den Metaboliten EXP 3174 beruhen, sondern auf dem Metaboliten EXP 3179, nämlich 2-Butyl-4-chlor-1-[(2'-tetrazol-5yl)biphenyl-4-yl]methyl-5-(oxomethylen)imidazol (BCT-Ox-Im).

Im Rahmen der Untersuchungen wurde weiterhin festgestellt, dass dieser Metabolit synthetisch hergestellt werden kann durch katalytische Oxidation von Losartan mit Ruthenium(III)chlorid und anschließende Abtrennung weiterer Reaktionsprodukte.

Applikationen dieses Metaboliten EXP 3179 haben gezeigt, dass dieser Metabolit starke entzündungshemmende und aggregationshemmende Wirkung hat. Überraschenderweise wurde nur eine geringfügige Beeinflussung des Blutdruckes gefunden.

Weiterhin wurde festgestellt, dass dieser Metabolit sowohl die COX-2-Synthese wie auch die COX-2 abhängige Prostaglandinproduktionen inhibiert und dabei Wirkkonzentrationen zwischen 1 ng und 100 mg/kg Körpergewicht aufweist. Die Ergebnisse wurden bestätigt durch in vivo Studien nach oraler Gabe von Losartan, wobei im Serum ebenfalls dieser Metabolit nachgewiesen wurde. Die

- 4 -

pharmakokinetischen Messungen haben ergeben, dass der erfindungsgemäß verwendete Metabolit nach etwa zwei Stunden ansteigt und nach drei bis fünf Stunden seinen Höhepunkt erreicht mit starker Abnahme nach etwa sechs Stunden. Demgegenüber weist der als Angiotensin II-Antagonist wirksame Metabolit EXP 3174 ein Wirkungsmaximum bei fünf Stunden auf. Die maximalen Serumkonzentrationen des erfindungsgemäß eingesetzten Metaboliten liegen bei 2.8×10^{-7} mol und entsprechen somit den Konzentrationen von Losartan selbst, welches 2.6×10^{-7} mol aufweist. Der als AT II- Rezeptorantagonist wirksame Metabolit EXP 3174 weist hingegen ein Maximum von 3.7×10^{-6} mol auf.

Weitere Untersuchungen haben ergeben, dass nicht nur Losartan, sondern auch die analogen Metaboliten von ACE-Hemmern wie Irbesartan und Valsartan entzündungshemmende und aggregationshemmende Wirkung aufweisen und deshalb in ähnlicher Weise eingesetzt werden können.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit Arzneimittel gemäß Anspruch 3.

Die Arzneimittel enthalten den Wirkstoff in galenischen Zubereitungsformen zur intravenösen intramuskulären, peroralen oder intraperitonealen Applikation in Dosierungen von 1 ng bis 100 mg/kg Körpergewicht.

Vorzugsweise werden die Arzneimittel auch in galenischen Zubereitungsformen mit verzögerter Freisetzung hergestellt. Dem Fachmann sind solche Zubereitungsformen aus zahlreichen pharmazeutischen Standardwerken an sich bekannt. Typische Applikationsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen können analog der WO-A-97/49392, auf die hier ausdrücklich Bezug genommen wird, vom Fachmann leicht ermittelt werden.

Der erfindungsgemäß bevorzugte Wirkstoff selbst, nämlich der Metabolit EPX 3179, 2-Butyl-4-chlor-1-[(2'-tetrazol-5yl)biphenyl-4-yl]methyl-5-(oxomethy-

- 5 -

len)imidazol (BCT-Ox-Im), kann beispielsweise durch Oxidation von Losartan mit Ruthenium(III)chlorid hergestellt werden unter Zusatz von H_2O_2 und Rückfluss in Acetonitril. Aus diesem Reaktionsgemisch lässt sich der gewünschte Metabolit in einer Ausbeute von ca. 25 % gewinnen. Die Reinigung ist beispielsweise möglich mit Hilfe von topographischen Methoden, insbesondere HPLC. Als stationäre Phase kommt insbesondere eine C-18 Umkehrphase in Betracht. Eine Elution erfolgt z. B. mit Acetonitril. Alternativ zur katalytischen Oxidation kommen auch Oxidationen mit folgenden Oxidationsmitteln in Betracht:

Dess Martin, IBX und/oder Pfizer-Moffat. Dess Martin wird beschrieben in Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Oxidizing and Reducing Agents. Ed. S.D. Burke, R.L. Danheiser, John Wiley & Sons 1999, S. 468 oder Organic Syntheses 1999, Vol. 77, S. 141 - 152. Es wird zur Herstellung der erfindungsgemäß zu verwendenden Metabolite eingesetzt in 1,2 molarem Überschuss, beispielsweise DMSO in einer Konzentration von 0,1 bis 1 Molar. Üblicherweise betragen die Reaktionszeiten der Umsetzung der Komponenten ungefähr 6 Stunden.

Das Reagenz IBX ist 2-Jodoxybenzoesäure und ist beschrieben in Journal of Organic Chemistry 1999, 64, 4537-4538. Es wird in 1,2 molarem Überschuss in DMSO eingesetzt, vorzugsweise in Konzentrationen zwischen 0,1 bis 1 Molar für eine Reaktionszeit von etwa 6 Stunden. Typische Reaktionsbedingungen betreffend das Pfizer-Moffat-Reagenzes können in Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Oxidizing and Reducing Agents, Herausgeber S.D. Burke, R.L., Danheiser, John Wiley & Sons 1999, S. 154 entnommen werden.

Die Behandlung inflammatorischer und kardiovaskulärer Erkrankungen mit Hilfe der erfindungsgemäßen Arzneimittel eröffnet interessante Aspekte, da der Wirkstoff an anderer Stelle in den Entzündungsprozess und die Thrombozytenaggregation eingreift als die bisher hierfür angewendeten Mittel. Während Acetylsalicylsäure ein unspezifischer und irreversibler COX-Inhibitor

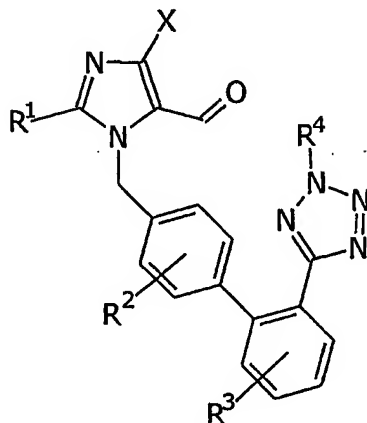
- 6 -

ist, klingt die Wirkung des erfindungsgemäß eingesetzten Metaboliten bereits nach sechs Stunden wieder ab. Dies kann in der Praxis von erheblicher Bedeutung sein. Es handelt sich somit um ein neues Arzneimittel mit einem anderen Wirkmechanismus, welches im Gegensatz zur Ausgangssubstanz Losartan nur einen geringfügigen Einfluss auf den Blutdruck nimmt.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel kann bei folgenden Indikationen eingesetzt werden.

| Wirkung | Indikation |
|----------------------------------|---|
| Antiphlogistikum/Antirheumatikum | Osteoarthritis, Synovialitis, entzündliche-rheumatische Gelenk- und Wirbelsäulenleiden, einschließlich Gicht und Reizzustände bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenleiden, Weichteilrheumatismus, schmerzhafte Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen oder Operationen |
| Antipyretikum | Fieber, |
| Antihypertensivum | Essentielle Hypertonie, chronische Herzinsuffizienz |
| Analgetikum | Schmerzen, insbesondere bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, |
| | Dysmenorrhö, Nekrose des Endometriums bei Menstruation |
| Antikoagulantikum | Thrombolytische Wirkung, wirksam bei verschiedenen Koagulopathien, Thromboseprophylaxe |
| | Alzheimer Krankheit |
| Antibakterielle Wirkung | Helicobacter pylori-Infektionen |
| Antinfektivum | chronisch-entzündliche Darmkrankheiten, Insbesondere Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, Zöliakie |

- 7 -

Patentansprüche**1. Verbindung mit der Strukturformel**

wobei

$R^1 =$ H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt,

$X =$ Halogen oder -OH ist,

$R^2 =$ H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist,

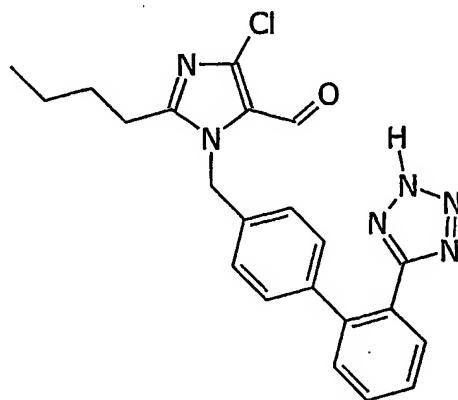
$R^3 =$ H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist,

$R^4 =$ H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt oder ein Metallrest, insbesondere Alkalikation ist und

wobei die Aldehydgruppe vorzugsweise als geschützte Aldehydgruppe, insbesondere als Acetal oder Halbacetal, insbesondere cyclisches Acetal, das unter physiologischen Bedingungen die Aldehydgruppe freisetzt, vorliegt.

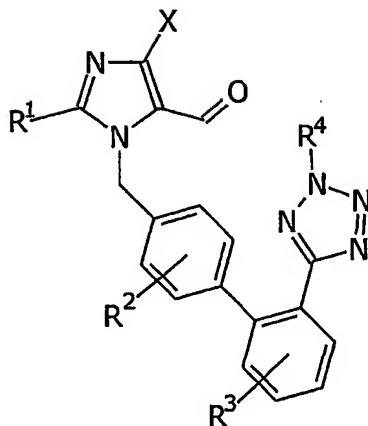
- 8 -

2. Verbindung nach Anspruch 1 mit der Bezeichnung 2-Butyl-4-chlor-1-[(2'-tetrazol-5yl)biphenyl-4-yl]methyl-5-(oxomethylen)imidazol (BCT-Ox-Im) und der folgenden Strukturformel



3. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2 und/oder analoge Metaboliten von ACE-Hemmern, insbesondere Irbesartan und Valsartan.
4. Arzneimittel gemäß Anspruch 1 enthaltend den Wirkstoff in galenischen Zubereitungsformen zur intravenösen, intramuskulären, peroralen oder intraperitonealen Applikation in Dosierungen von 1 ng bis 100 mg/kg Körpergewicht.
5. Arzneimittel gemäß Anspruch 1 oder 2 in galenischen Zubereitungsformen mit verzögerter Freisetzung.
6. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 durch katalytische Oxidation der Verbindung mit der Strukturformel

- 9 -



mit Ruthenium(III)chlorid und anschließender Abtrennung weiterer Reaktionsprodukte, worin die Substituenten die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben.

7. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2 und/oder analoge Metaboliten von ACE-Hemmern, insbesondere Irbesartan und Valsartan zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von inflammatorischen und kardiovaskulären Erkrankungen.
8. Verwendung nach Anspruch 7 zur Behandlung von Osteoarthritis, Synovialitis, entzündliche-rheumatische Gelenk- und Wirbelsäulenleiden, einschließlich Gicht und Reizzustände bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenleiden, Weichteilrheumatismus, schmerzhafte Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen oder Operationen.
9. Verwendung nach Anspruch 7 zur Behandlung von Fieber und Schmerzen.
10. Verwendung nach Anspruch 7 zur Behandlung von essentieller Hypertonie und chronischer Herzinsuffizienz.
11. Verwendung nach Anspruch 7, zur Behandlung von Schmerzen, insbesondere Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises.

12. Verwendung nach Anspruch 7, zur Behandlung von thrombolytischer Wirkung, wirksam bei verschiedenen Koagulopathien, Thromboseprophylaxe.
13. Verwendung nach Anspruch 7, zur Behandlung von Dysmenorrhö und Nekrose des Endometriums bei Menstruation.
14. Verwendung nach Anspruch 7, zur Behandlung von Morbus Alzheimer.
15. Verwendung nach Anspruch 7, zur Behandlung von *Helicobacter pylori*-Infektionen.
16. Verwendung nach Anspruch 7, zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa sowie Zöliakie.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. November 2001 (08.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 01/82858 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 403/10,
A61K 31/4174, A61P 43/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/05043

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. Mai 2001 (04.05.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 21 615.3 4. Mai 2000 (04.05.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): IPF PHARMACEUTICALS GMBH [DE/DE];
Feodor-Lynen-Str. 31, 30625 Hannover (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FORSSMANN,
Wolf-Georg [DE/DE]; Blücherstr. 5, 30175 Hannover
(DE). DREXLER, Helmut [DE/DE]; Carl-Neuberg-Str.
1, 30625 Hannover (DE). WALDEN, Michael [DE/DE];
Constantinstr. 23, 30177 Hannover (DE). SCHIEFFER,

Bernhard [DE/DE]; Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Han-
nover (DE). SCHMIDT, Boris [DE/DE]; Rebgasse 3b,
79639 Grenzach-Wyhlen (DE).

(74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Postfach 10 22
41, 50462 Köln (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

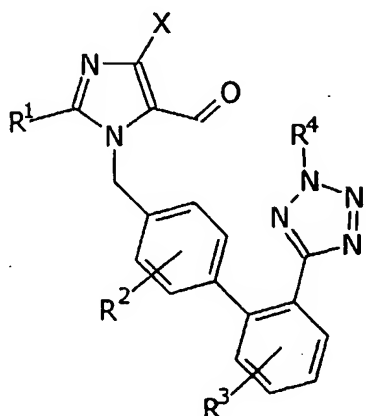
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY AND CARDIOVASCULAR DISEASES

(54) Bezeichnung: NEUE VERBINDUNGEN ZUR BEHANDLUNG INFLAMMATORISCHER UND KARDIOVASKULÄRER
ERKRANKUNGEN



(I)

(57) Abstract: The invention concerns a compound having
structural formula (I), wherein R¹ represents H, substituted or
unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl,
propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. Butyl; X = halogen
or OH; R² represents H, substituted or unsubstituted alkyl or
acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl,
isobutyl, tert. butyl, halogen or OH; R³ represents H, substi-
tuted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl,
ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. butyl, halogen
or OH; R⁴ represents H, substituted or unsubstituted alkyl or
acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl,
isobutyl, tert. butyl or is a metal radical, especially an alkali
cation.

(57) Zusammenfassung: Verbindung mit der Strukturformel
(I) wobei R¹ = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder
Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-,
Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, X = Halogen oder
-OH ist, R² = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder

Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist, R³ =
H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-,
tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist, R⁴ = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-,
Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt oder ein Metallrest, insbesondere Alkalikation ist.



WO 01/82858 A3



(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts:

27. Juni 2002

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/05043

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D403/10 A61K31/4174 A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | US 5 138 069 A (DAVID J. CARINI ET AL.) 11 August 1992 (1992-08-11) cited in the application column 139-140, example 114; column 155-156, example 140 E; column 157-158, example 140K | 1,7 |
| X | WO 92 20342 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 26 November 1992 (1992-11-26) the whole document | 1,10 |
| A | EP 0 581 003 A (BAYER AG) 2 February 1994 (1994-02-02) page 10, line 50 - line 58; claims; examples 16,17 | 1,10 |
| | -/-- | |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 Apr11 2002

Date of mailing of the international search report

11/04/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/05043

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A | <p>WO 92 00977 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 23 January 1992 (1992-01-23) claims</p> <p>-----</p> | 1,10 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/05043

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 5138069 | A | 11-08-1992 | AT 113276 T | 15-11-1994 |
| | | | AU 599396 B2 | 19-07-1990 |
| | | | AU 7559687 A | 21-01-1988 |
| | | | CA 1334092 A1 | 24-01-1995 |
| | | | CY 1855 A | 05-04-1996 |
| | | | DE 3750687 D1 | 01-12-1994 |
| | | | DE 3750687 T2 | 23-02-1995 |
| | | | DK 359687 A | 12-01-1988 |
| | | | EP 0253310 A2 | 20-01-1988 |
| | | | ES 2063734 T3 | 16-01-1995 |
| | | | FI 873071 A ,B, | 12-01-1988 |
| | | | HK 55495 A | 21-04-1995 |
| | | | HU 45976 A2 | 28-09-1988 |
| | | | HU 218461 B | 28-08-2000 |
| | | | IE 69984 B1 | 16-10-1996 |
| | | | IL 83153 A | 15-12-1991 |
| | | | KR 9005020 B1 | 18-07-1990 |
| | | | KR 9005045 B1 | 18-07-1990 |
| | | | LU 88662 A9 | 01-12-1995 |
| | | | LV 5486 A3 | 10-03-1994 |
| | | | NO 176049 B | 17-10-1994 |
| | | | PT 85312 A ,B | 01-08-1987 |
| | | | SU 1694062 A3 | 23-11-1991 |
| | | | US 5128355 A | 07-07-1992 |
| | | | US 5153197 A | 06-10-1992 |
| | | | US 5155118 A | 13-10-1992 |
| | | | AT 151755 T | 15-05-1997 |
| | | | AT 164520 T | 15-04-1998 |
| | | | AU 2777189 A | 13-07-1989 |
| | | | CA 1338238 A1 | 09-04-1996 |
| | | | DE 68927965 D1 | 22-05-1997 |
| | | | DE 68927965 T2 | 24-07-1997 |
| | | | DE 68928631 D1 | 07-05-1998 |
| | | | DE 68928631 T2 | 22-10-1998 |
| | | | DK 5189 A | 08-07-1989 |
| | | | EP 0324377 A2 | 19-07-1989 |
| | | | EP 0733366 A2 | 25-09-1996 |
| | | | ES 2100150 T3 | 16-06-1997 |
| | | | ES 2117463 T3 | 01-08-1998 |
| | | | FI 890070 A ,B, | 08-07-1989 |
| | | | GR 3024053 T3 | 31-10-1997 |
| | | | HU 9500636 A3 | 28-11-1995 |
| | | | IE 960772 L | 07-07-1989 |
| | | | JP 2795746 B2 | 10-09-1998 |
| | | | JP 3501020 T | 07-03-1991 |
| | | | JP 7025738 B | 22-03-1995 |
| | | | KR 9107213 B1 | 20-09-1991 |
| | | | LU 90266 A9 | 01-10-1998 |
| | | | MD 28 B1 | 30-06-1994 |
| | | | NO 177265 B | 08-05-1995 |
| WO 9220342 | A | 26-11-1992 | AU 664375 B2 | 16-11-1995 |
| | | | AU 2026992 A | 30-12-1992 |
| | | | CA 2103276 A1 | 16-11-1992 |
| | | | CZ 9302351 A3 | 16-03-1994 |
| | | | EP 0584250 A1 | 02-03-1994 |
| | | | IE 921534 A1 | 18-11-1992 |
| | | | IL 101858 A | 04-08-1996 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/05043

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9220342 | A | | JP 2930252 B2 | 03-08-1999 |
| | | | JP 6508128 T | 14-09-1994 |
| | | | KR 222627 B1 | 01-10-1999 |
| | | | MX 9202243 A1 | 01-11-1992 |
| | | | NZ 242724 A | 27-09-1994 |
| | | | WO 9220342 A1 | 26-11-1992 |
| | | | US 5492904 A | 20-02-1996 |
| | | | ZA 9203557 A | 15-11-1993 |
| EP 581003 | A | 02-02-1994 | DE 4221009 A1 | 05-01-1994 |
| | | | AT 196136 T | 15-09-2000 |
| | | | AU 4146393 A | 06-01-1994 |
| | | | CA 2099078 A1 | 27-12-1993 |
| | | | CN 1082538 A ,B | 23-02-1994 |
| | | | CN 1182734 A | 27-05-1998 |
| | | | CZ 9301173 A3 | 19-01-1994 |
| | | | DE 59310098 D1 | 12-10-2000 |
| | | | EP 0581003 A1 | 02-02-1994 |
| | | | ES 2151891 T3 | 16-01-2001 |
| | | | FI 932952 A | 27-12-1993 |
| | | | HU 64753 A2 | 28-02-1994 |
| | | | IL 106107 A | 30-09-1997 |
| | | | JP 6073016 A | 15-03-1994 |
| | | | MX 9303599 A1 | 31-01-1994 |
| | | | NO 932133 A | 27-12-1993 |
| | | | NZ 247974 A | 26-07-1996 |
| | | | NZ 272784 A | 26-07-1996 |
| | | | RU 2110514 C1 | 10-05-1998 |
| | | | SK 66893 A3 | 02-02-1994 |
| | | | US 5508299 A | 16-04-1996 |
| | | | ZA 9304583 A | 02-02-1994 |
| WO 9200977 | A | 23-01-1992 | US 5137902 A | 11-08-1992 |
| | | | AT 121087 T | 15-04-1995 |
| | | | AU 639400 B2 | 22-07-1993 |
| | | | AU 8311691 A | 04-02-1992 |
| | | | BG 61341 B1 | 30-06-1997 |
| | | | BG 97438 A | 24-03-1994 |
| | | | CZ 9203912 A3 | 15-12-1993 |
| | | | CZ 280018 B6 | 13-09-1995 |
| | | | DE 69108913 D1 | 18-05-1995 |
| | | | DE 69108913 T2 | 24-08-1995 |
| | | | DK 539509 T3 | 03-07-1995 |
| | | | EP 0539509 A1 | 05-05-1993 |
| | | | ES 2071325 T3 | 16-06-1995 |
| | | | FI 930109 A | 12-01-1993 |
| | | | HU 63411 A2 | 30-08-1993 |
| | | | IE 912438 A1 | 15-01-1992 |
| | | | IL 98794 A | 27-11-1995 |
| | | | JP 2550455 B2 | 06-11-1996 |
| | | | JP 5508415 T | 25-11-1993 |
| | | | KR 162669 B1 | 01-12-1998 |
| | | | NO 303015 B1 | 18-05-1998 |
| | | | NZ 238920 A | 27-07-1993 |
| | | | PL 168311 B1 | 29-02-1996 |
| | | | RO 111270 B1 | 30-08-1996 |
| | | | SK 391292 A3 | 07-07-1993 |
| | | | WO 9200977 A2 | 23-01-1992 |

Information on patent family members

PUL/EP 01/05043

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inⁿ ationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/05043

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D403/10 A61K31/4174 A61P43/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | US 5 138 069 A (DAVID J. CARINI ET AL.) 11. August 1992 (1992-08-11) in der Anmeldung erwähnt * Spalte 139-140, Beispiel 114; Spalte 155-156, Beispiel 140E; Spalte 157-158, Beispiel 140K * | 1,7 |
| X | WO 92 20342 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 26. November 1992 (1992-11-26) * das ganze Dokument * | 1,10 |
| A | EP 0 581 003 A (BAYER AG) 2. Februar 1994 (1994-02-02) Seite 10, Zeile 50 - Zeile 58; Ansprüche; Beispiele 16,17 | 1,10 |
| | --- | |
| | -/-- | |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. April 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11/04/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bijlen, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In' stionales Aktenzeichen

PCT/EP 01/05043

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Beir. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A | <p>WO 92 00977 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 23. Januar 1992 (1992-01-23)</p> <p>Ansprüche</p> <p>-----</p> | 1,10 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/05043

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| US 5138069 A | 11-08-1992 | AT 113276 T | 15-11-1994 |
| | | AU 599396 B2 | 19-07-1990 |
| | | AU 7559687 A | 21-01-1988 |
| | | CA 1334092 A1 | 24-01-1995 |
| | | CY 1855 A | 05-04-1996 |
| | | DE 3750687 D1 | 01-12-1994 |
| | | DE 3750687 T2 | 23-02-1995 |
| | | DK 359687 A | 12-01-1988 |
| | | EP 0253310 A2 | 20-01-1988 |
| | | ES 2063734 T3 | 16-01-1995 |
| | | FI 873071 A ,B, | 12-01-1988 |
| | | HK 55495 A | 21-04-1995 |
| | | HU 45976 A2 | 28-09-1988 |
| | | HU 218461 B | 28-08-2000 |
| | | IE 69984 B1 | 16-10-1996 |
| | | IL 83153 A | 15-12-1991 |
| | | KR 9005020 B1 | 18-07-1990 |
| | | KR 9005045 B1 | 18-07-1990 |
| | | LU 88662 A9 | 01-12-1995 |
| | | LV 5486 A3 | 10-03-1994 |
| | | NO 176049 B | 17-10-1994 |
| | | PT 85312 A ,B | 01-08-1987 |
| | | SU 1694062 A3 | 23-11-1991 |
| | | US 5128355 A | 07-07-1992 |
| | | US 5153197 A | 06-10-1992 |
| | | US 5155118 A | 13-10-1992 |
| | | AT 151755 T | 15-05-1997 |
| | | AT 164520 T | 15-04-1998 |
| | | AU 2777189 A | 13-07-1989 |
| | | CA 1338238 A1 | 09-04-1996 |
| | | DE 68927965 D1 | 22-05-1997 |
| | | DE 68927965 T2 | 24-07-1997 |
| | | DE 68928631 D1 | 07-05-1998 |
| | | DE 68928631 T2 | 22-10-1998 |
| | | DK 5189 A | 08-07-1989 |
| | | EP 0324377 A2 | 19-07-1989 |
| | | EP 0733366 A2 | 25-09-1996 |
| | | ES 2100150 T3 | 16-06-1997 |
| | | ES 2117463 T3 | 01-08-1998 |
| | | FI 890070 A ,B, | 08-07-1989 |
| | | GR 3024053 T3 | 31-10-1997 |
| | | HU 9500636 A3 | 28-11-1995 |
| | | IE 960772 L | 07-07-1989 |
| | | JP 2795746 B2 | 10-09-1998 |
| | | JP 3501020 T | 07-03-1991 |
| | | JP 7025738 B | 22-03-1995 |
| | | KR 9107213 B1 | 20-09-1991 |
| | | LU 90266 A9 | 01-10-1998 |
| | | MD 28 B1 | 30-06-1994 |
| | | NO 177265 B | 08-05-1995 |
| WO 9220342 A | 26-11-1992 | AU 664375 B2 | 16-11-1995 |
| | | AU 2026992 A | 30-12-1992 |
| | | CA 2103276 A1 | 16-11-1992 |
| | | CZ 9302351 A3 | 16-03-1994 |
| | | EP 0584250 A1 | 02-03-1994 |
| | | IE 921534 A1 | 18-11-1992 |
| | | IL 101858 A | 04-08-1996 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/05043

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9220342 A | | JP 2930252 B2 | 03-08-1999 |
| | | JP 6508128 T | 14-09-1994 |
| | | KR 222627 B1 | 01-10-1999 |
| | | MX 9202243 A1 | 01-11-1992 |
| | | NZ 242724 A | 27-09-1994 |
| | | WO 9220342 A1 | 26-11-1992 |
| | | US 5492904 A | 20-02-1996 |
| | | ZA 9203557 A | 15-11-1993 |
| EP 581003 A | 02-02-1994 | DE 4221009 A1 | 05-01-1994 |
| | | AT 196136 T | 15-09-2000 |
| | | AU 4146393 A | 06-01-1994 |
| | | CA 2099078 A1 | 27-12-1993 |
| | | CN 1082538 A , B | 23-02-1994 |
| | | CN 1182734 A | 27-05-1998 |
| | | CZ 9301173 A3 | 19-01-1994 |
| | | DE 59310098 D1 | 12-10-2000 |
| | | EP 0581003 A1 | 02-02-1994 |
| | | ES 2151891 T3 | 16-01-2001 |
| | | FI 932952 A | 27-12-1993 |
| | | HU 64753 A2 | 28-02-1994 |
| | | IL 106107 A | 30-09-1997 |
| | | JP 6073016 A | 15-03-1994 |
| | | MX 9303599 A1 | 31-01-1994 |
| | | NO 932133 A | 27-12-1993 |
| | | NZ 247974 A | 26-07-1996 |
| | | NZ 272784 A | 26-07-1996 |
| | | RU 2110514 C1 | 10-05-1998 |
| | | SK 66893 A3 | 02-02-1994 |
| | | US 5508299 A | 16-04-1996 |
| | | ZA 9304583 A | 02-02-1994 |
| WO 9200977 A | 23-01-1992 | US 5137902 A | 11-08-1992 |
| | | AT 121087 T | 15-04-1995 |
| | | AU 639400 B2 | 22-07-1993 |
| | | AU 8311691 A | 04-02-1992 |
| | | BG 61341 B1 | 30-06-1997 |
| | | BG 97438 A | 24-03-1994 |
| | | CZ 9203912 A3 | 15-12-1993 |
| | | CZ 280018 B6 | 13-09-1995 |
| | | DE 69108913 D1 | 18-05-1995 |
| | | DE 69108913 T2 | 24-08-1995 |
| | | DK 539509 T3 | 03-07-1995 |
| | | EP 0539509 A1 | 05-05-1993 |
| | | ES 2071325 T3 | 16-06-1995 |
| | | FI 930109 A | 12-01-1993 |
| | | HU 63411 A2 | 30-08-1993 |
| | | IE 912438 A1 | 15-01-1992 |
| | | IL 98794 A | 27-11-1995 |
| | | JP 2550455 B2 | 06-11-1996 |
| | | JP 5508415 T | 25-11-1993 |
| | | KR 162669 B1 | 01-12-1998 |
| | | NO 303015 B1 | 18-05-1998 |
| | | NZ 238920 A | 27-07-1993 |
| | | PL 168311 B1 | 29-02-1996 |
| | | RO 111270 B1 | 30-08-1996 |
| | | SK 391292 A3 | 07-07-1993 |
| | | WO 9200977 A2 | 23-01-1992 |

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

PLI/EP 01/05043

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)